

Université de Liège
Faculté de Médecine
Département des Sciences cliniques

**Description et étude d'un nouveau profil
d'atteinte métabolique au PET-FDG chez
des patients atteints de démence
d'Alzheimer probable**

Par
François MEYER

Travail de fin d'étude
Master en Médecine (240 crédits)
Année académique 2016 - 2017

Promoteur
Professeur Eric Salmon

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements vont à mon promoteur, le Professeur Eric Salmon, pour sa bienveillance, sa patience et sa pédagogie. Merci à lui de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce projet et de ceux à venir. Puissé-je en apprendre encore bien plus de lui dans les années futures.

Merci également à Mme Christine Bastin, neuropsychologue au CRC dans l'équipe du Professeur Salmon, pour son aide précieuse, notamment dans la réalisation des différentes manipulations statistiques et dans la compréhension des tests neuropsychologiques ainsi que pour ses relectures. Elle a su faire preuve d'une gentillesse sans limite sans laquelle ce travail aurait eu bien des difficultés à se développer.

Merci à Mme Claire Bernard, du service de Médecine Nucléaire au CHU de Liège, d'avoir pris de son temps pour nous faire parvenir toutes les images des PET - scanners dont nous avons besoin, le tout avec une rapidité dont nous ne pouvions rêver.

Et puisque « ce n'est pas tant l'intervention de nos amis qui nous aide mais le fait de savoir que nous pourrions toujours compter sur eux¹ », merci à Elise Lambert pour sa relecture attentive et, par-delà cela, pour son amitié infaillible.

Enfin, merci à l'éblouissante Nawale Es Sahab. Pour tout, voire plus encore.

¹ Epicure

TABLES DES MATIERES

Remerciements	2
1. Introduction	4
2. Matériel et méthode	5
2.1. Sélection des sujets	5
2.2. Récolte des données cliniques	5
2.3. Traitement des PET-scanners	6
2.4. Analyse des images PET-scanners	6
2.5. Analyses statistiques des données cliniques	6
3. Résultats	7
3.1. Résultats des analyses des PET-scanners	7
3.2. Résultats des analyses statistiques	7
4. Discussion	8
5. Conclusion	9
6. Note réflexive	10
7. Bibliographie	11
Figures et Tableaux	12
Annexes	21
Annexe 1	21
Annexe 2	22
Annexe 3	22
Annexe 4	25

1. Introduction

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence. Sa prévalence est de 5 à 7% chez les plus de 60 ans, c'est-à-dire 35,6 millions de personnes dans le monde en 2010^{1,2}. Si son étiologie précise reste à éclaircir, sa pathogénie est bien connue. La pathologie d'Alzheimer est définie par la présence dans le tissu cérébral de plaques séniles comprenant la protéine β -amyloïde (*senile plaques*) dans le compartiment extra-cellulaire et d'une dégénérescence neurofibrillaire (*neurofibrillary tangles*) des neurones par accumulation de neurofibrilles de protéines tau (*tubulin associated protein*) hyperphosphorylées dans le compartiment intracellulaire.

Les régions cérébrales les plus touchées en termes d'atrophie et d'hypométabolisme sont le cortex temporo-pariétal, les structures temporales médiales, le précunéus, le cortex associatif frontal et le cortex cingulaire postérieur³ [Fig.1]. Elles correspondent à un réseau appelé « Default Mode Network »^{4,5} (DMN) actif dans la cognition dirigée vers le « Soi »^{6,4}, divisé en trois sous-systèmes^{4,6,7} [Fig.2] :

- Le sous-système « Medial-Temporal Lobe » (MTL) est le plus touché dans la maladie d'Alzheimer en termes d'hypométabolisme, d'atrophie corticale et de dépôt amyloïde^{4,5}. Il comprend notamment l'hippocampe et le cortex para-hippocampique. Son rôle est la « construction mnémonique d'une scène » (construction d'une scène mentale basée sur la mémoire épisodique).
- Le sous-système « Dorsal Medial », qui inclut notamment le cortex préfrontal dorso-médian et la jonction temporo-pariétale (TPJ), dont le rôle est le « mentalizing », c'est-à-dire l'ensemble des processus cognitifs qui permettent la réflexion sur les états mentaux d'autrui ou de soi⁴.
- Le « Midline Core » comprend essentiellement le PCC ventral et le cortex préfrontal médian antérieur, connecte les deux sous-systèmes précédents et est notamment actif dans les processus mentaux concernant le soi et la constitution d'une identité propre et continue (« Self »)⁶.

Le DMN est en relation avec un réseau fronto-pariétal intervenant dans le contrôle exécutif des processus d'attention en orientant la cognition vers l'extérieur⁴. Ses structures centrales, le cortex préfrontal dorsolatéral et le lobe pariétal antéro-inférieur⁴, sont fréquemment le siège d'un dépôt amyloïde dans la maladie d'Alzheimer⁵.

Le diagnostic histopathologique de la maladie d'Alzheimer n'est formellement accessible qu'en post-mortem. En 2011, le National Institute on Aging et l'Alzheimer's Association ont établi des critères de diagnostic clinique de démence d'Alzheimer probable, en plus des critères généraux de démence⁸ [Annexe 1]. Bien que, avec ces critères, le diagnostic soit essentiellement clinique, certains biomarqueurs peuvent en supporter la présomption^{8,9} [Annexe 2]. Ceux-ci sont cependant peu recherchés dans la pratique clinique par manque d'un consensus sur leurs seuils quantitatifs.

La présence des atteintes métaboliques classiques de la maladie d'Alzheimer sur un PET-FDG (tomographie par émission de positons au [18F]fluorodéoxyglucose) permet de conforter le diagnostic [Fig.1]. L'image anatomique permet d'évaluer l'atrophie et d'exclure toute autre anomalie macroscopique (séquelles neuro-vasculaires, p.ex.). Dans cette étude, nous avons voulu étudier un groupe de patients répondant aux critères de démence d'Alzheimer probable, dont le métabolisme cérébral au PET-FDG étudié visuellement par le neurologue présentait une distribution peu classique des lésions dans la vallée sylvienne et la région interhémisphérique frontale. Nous avons souhaité confirmer cette impression subjective par une analyse statistique des PET-FDG cérébraux en comparaison avec des sujets à l'atteinte plus classique, déterminer précisément les zones les plus atteintes chez ces sujets, et le sous-réseau auquel elles appartiennent. Enfin, nous avons cherché des correspondances cliniques et neuropsychologiques aux différences métaboliques.

2. Matériel et méthodes

2.1. Sélection des sujets

Les patients ont été sélectionnés sur base de l'analyse visuelle subjective de leur examen au PET-FDG cérébral. Tous les PET-scanners ont été réalisés selon les mêmes modalités au Service de Médecine Nucléaire du CHU de Liège sur une machine de PET-CT après un jeûne de quatre heures, les yeux fermés mais sans bouchon d'oreille, après une injection intraveineuse de 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18FDG). Certains sujets avaient également passé une IRM cérébrale.

Un premier groupe («Typical») comprend 25 sujets dont le PET-scanner au FDG est compatible avec une maladie d'Alzheimer typique [Fig.1]. Un deuxième groupe de 31 patients (« Atypical ») a été constitué. La lecture subjective des PET-scanners cérébraux de ces sujets faisait suspecter une atteinte hypométabolique et atrophique des vallées sylviennes et de la région interhémisphérique frontale. Les sujets ont été choisis pour que les deux groupes soient comparables en termes d'âge et de genre [Tableau 1], et répondent aux critères de démence d'Alzheimer probable selon les critères de 2011³. Aucune confirmation par des biomarqueurs biologiques n'a été réalisée vu le caractère rétrospectif de l'étude. Parmi les 56 sujets, 48 sont suivis au Centre de la Mémoire du CHU de Liège (Polyclinique L. Brull), 8 à l'hôpital de jour gériatrique du CHU de Liège (Polyclinique L. Brull) et 4 au CHR de Verviers (La Tourelle).

2.2. Récolte des données cliniques

Une série de données a été collectée rétrospectivement par l'étude des dossiers médicaux. Ces données peuvent être réparties en cinq grandes catégories : Données générales, Imagerie, Données cliniques, Tests neuropsychologiques et Autres Scores (y compris le MMSE) [Tableau 2]. L'atrophie hippocampique a été évaluée visuellement par le neurologue sur le scanner low-dose des PET-scanners cérébraux ou sur l'IRM cérébrale. La probabilité d'une démence vasculaire a été évaluée à l'aide du score MHIS [Annexe 3]. Malheureusement, l'aspect rétrospectif de l'étude a limité la récolte de données, dans la mesure où certains résultats étaient manquants chez plusieurs patients.

Les bilans neuropsychologiques ont été réalisés par les neuropsychologues du Centre de la Mémoire, de l'hôpital de jour gériatrique ou lors d'hospitalisation dans les services de Gériatrie ou de Neurologie du CHU de Liège. Vu le profil rétrospectif de la récolte de données, nous n'avons pas pu obtenir les z-scores de chaque test. Nous avons donc récupéré les résultats bruts dans les rapports des neuropsychologues codés ensuite sous forme Déficitaire/Non déficitaire sur base des normes. Nous avons également réuni les différents tests de mémoire épisodique (Test de Buschke, Test RL/RI16 et CVLT) sous un seul item [Tableau 2] [Annexe 3]. Au total, nous disposons de données pour 31 sujets (17 « Atypical » et 14 « Typical »). Nous avons également établi un score subjectif d'autonomie intégrant le score d'activités quotidiennes instrumentales de Lawton et le score d'activités de base Katz, ainsi qu'un score subjectif de Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) intégrant le score GDS (Geriatric depression scale) et le score NPI (Neuropsychiatric Inventory) [Tableau 2]. Ces résultats ont pu être obtenus pour l'ensemble des sujets [Annexe 3].

Deux sujets du groupes « Atypical » ont été exclus vu le manque de données les concernant dans les dossiers médicaux informatisés.

2.3. Traitement des PET - Scanners

Les images ont été récupérées du service de Médecine Nucléaire du CHU de Liège via les programmes K-Pacs et Merci. Trois types d'images ont été récupérés : « Head low dose CT » (CT scanners cérébraux à faible dose d'irradiation) « CTACT » (PET-scanners corrigés par le CT cérébral) et « ELAC » (PET-scanners corrigés manuellement par une ellipse autour de la boîte crânienne). Nous avons également récupéré 12 images « ELAC » réalisées chez des sujets contrôles au CHU de Liège dans des conditions similaires.

Le traitement des images a été réalisé pour les fichiers « CTACT » et pour les fichiers « ELAC » à l'aide du programme SPM8. Les images ont été ré-orientées dans les trois plans de l'espace par rapport à une image canonique de SPM8. Les PET-scanners ont été normalisés par rapport à un « template » (PET-scanner cérébral H2O15). Ensuite, un template moyen pour tous les sujets a été créé, avec inclusion des sujets contrôles pour les fichiers « ELAC ». Ce template a été lissé avec une fonction gaussienne de 8 mm de large à mi-hauteur. Nous avons procédé à une seconde normalisation des images par rapport à ce template moyen, spécifique au groupe, puis à un lissage avec une fonction gaussienne de 12 mm de large à mi-hauteur.

2.4. Analyse des images PET - Scanner

Les images finales ont été traitées par SPM8. Les images des PET-scanners des deux groupes ont été comparées entre elles puis par rapport au groupe contrôle en utilisant une mise à l'échelle proportionnelle afin de contrôler la variation dans la capture du FDG, avec l'âge comme variable de nuisance pour tenir compte de la différence d'âge entre les sujets contrôles et les sujets déments. Le seuil statistique a été fixé à $p < 0,05$ avec correction pour comparaisons multiples (FWE, family-wise error) au niveau du voxel. Des corrélations entre le métabolisme cérébral et le score MMSE ont été réalisées par des analyses de régression où le score MMSE a été utilisé comme co-variable d'intérêt pour chaque groupe (Atypical et Typical).

Les analyses ont été essentiellement réalisées sur les images corrigées manuellement par une ellipse (image « ELAC »). Nous avons également effectué certaines analyses similaires sur les images corrigées par scanner (image « CTACT ») afin de vérifier la correction manuelle par ellipse.

2.5. Analyses statistiques des données cliniques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du programme Statistica. Des tests t pour échantillons indépendants par groupes ont été réalisés pour évaluer l'homogénéité des deux groupes pour les variables d'Âge au Pet-Scan, Âge « at first symptom », Âge « at diagnosis », de score MHIS et de score MMSE au temps PET. De plus, les deux groupes de patients ont été divisés selon la présence ou l'absence de test de mémoire. Les variables démographiques et cliniques ont ensuite été comparées entre ces sous-groupes au moyen d'une ANOVA 2 (groupe : Atypical vs Typical) x 2 (présence d'un test mnésique : oui vs non). Des tests Chi² ont été réalisés pour comparer les deux groupes pour les variables binaires de Genre, de Tabagisme, de Diabète, d'Usage des benzodiazépines, ainsi que sur la proportion d'échecs versus de réussite de divers tests neuropsychologiques (test de mémoire épisodique quel qu'il soit, Test des portes de Baddeley, Test d'empan endroit et envers, Test TMT-A et TMT-B, Fluence phonémique et Fluence sémantique). Un test U de Mann et Whitney a été réalisé pour comparer les deux groupes pour les variables non binaires d'Atrophie hippocampique, d'Autonomie et de BPSD.

3. Résultats

3.1. Résultats des analyses des PET-scanners

Les coordonnées obtenues par l'analyse statistique réalisée par SPM8 sont données en coordonnées MNI et ont été associées à des régions anatomiques selon l'atlas AAL à l'aide du programme gratuit MRIcron. Les résultats obtenus en utilisant les images corrigées par scanner sont comparables à ceux obtenus par la correction manuelle avec une ellipse.

Les sujets du groupe Typical, comparés aux contrôles, ont une réduction significative de l'activité métabolique dans la région du précuneus gauche ($x = -15$; $y = -55$; $z = 73$; $Z = 6,76$; $k = 4141$; $p < 0,05$) [Fig 3 ; Tableau 3]. Les sujets du groupe Atypical, comparés au groupe contrôle, ont également une réduction significative de l'activité métabolique dans la région du précuneus gauche ($x = -15$; $y = -55$; $z = 76$; $Z = 7,12$; $k = 1601$; $p < 0,05$) [Fig 4 ; tableau 3]. Les sujets du groupe Typical comparés au groupe Atypical ont une réduction significative de l'activité métabolique dans la région du précuneus gauche ($x = -3$; $y = -46$; $z = 46$; $Z = 5,05$; $k = 104$; $p < 0,05$) et dans le cortex temporal latéro-inférieur droit ($x = 57$; $y = -52$; $z = -11$; $Z = 4,68$; $k = 30$; $p < 0,05$) [Fig 5 ; tableau 3]. Les sujets du groupe Atypical, comparés au groupe Typical, ont une réduction significative de l'activité métabolique dans la région péri-sylvienne à la jonction temporo-pariétale (TPJ) ($x = -60$; $y = -4$; $z = 7$; $Z = 5,35$; $k = 229$; $p < 0,05$) [Fig 6 ; tableau 3].

En utilisant le MMSE comme co-variable, les sujets du groupe Typical ont une réduction de l'activité métabolique dans la région du précuneus gauche en relation avec le MMSE ($x = -21$; $y = -64$; $z = 46$; $Z = 4,19$; $k = 161$). Cette diminution n'est cependant pas statistiquement significative au seuil déterminé ($p = 0,79$), mais à un seuil plus laxiste ($p < 0,001$ non corrigé pour comparaisons multiples) (Fig 7 ; tableau 3). Les sujets du groupe Atypical ont une réduction de l'activité métabolique dans la région temporale supérieure droite à la bordure de la scissure de Sylvius en relation avec le MMSE ($x = 66$; $y = -16$; $z = 4$; $Z = 3,52$; $k = 46$, $p < 0,001$ non corrigé pour comparaisons multiples). Cette diminution n'est cependant pas statistiquement significative au seuil déterminé ($p = 0,434$) [Fig 8 ; tableau 3].

3.2. Résultats des analyses statistiques

Les données recueillies et étudiées par test t montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre le groupe Typical et le groupe Atypical au niveau de l'âge au moment du PET-scanner ($t_{(53)} = 0,29$; $p=0,77$), de l'âge des premiers symptômes ($t_{(48)} = 0,49$; $p=0,62$), de l'âge au diagnostic ($t_{(53)} = 0,62$; $p=0,54$), du score MHIS ($t_{(52)} = -0,58$; $p=0,59$) ou du score MMSE ($t_{(45)} = 1,67$; $p=0,1$) [Tableau 4]. Les ANOVA 2 (groupe : Atypical vs Typical) x 2 (présence d'un test mnésique : oui vs non) montrent que les différents sous-groupes ne diffèrent pas en termes d'âge au PET-scanner ($F_{(2)}=1,65$; $p=0,2$), d'âge des premières plaintes ($F_{(2)}=0,89$; $p=0,42$) ou d'âge au diagnostic ($F_{(2)}=1,05$; $p=0,36$) [Tableau 5]. On relève cependant une différence significative dans les scores MMSE entre les patients qui ont passé un test de mémoire épisodique et ceux qui n'en n'ont pas passé dans le groupe « Typical », à savoir que les patients qui n'ont pas passé de test de mémoire épisodique tendent à avoir un résultat plus faible au score MMSE ($F_{(2)}=10,67$; $p<0,05$). [Tableau 5 ; Figure 9]. Il s'agit là d'un biais de consultation puisqu'un bilan neuropsychologique complet n'est pas nécessaire lorsque le score au MMSE est très faible.

Le test de χ^2 montre que les résultats aux tests de mémoire épisodique sont liés à l'appartenance au groupe « Typical » ou « Atypical ». La présence d'un déficit mnésique est plus fréquente dans le groupe Typical que dans le groupe Atypical ($\chi^2_{(1)} = 5,4$; $p < 0,05$). Par contre, le profil cognitif aux autres tests ne diffère pas entre les groupes. [Tableau 6]. Les tests U de Mann-Whitney n'ont montré aucune relation significative entre les scores « Atrophie hippocampique », « Autonomie » ou « BPSD » et l'appartenance au groupe « Typical » ou « Atypical » [Tableau 7].

4. Discussion

Comparée à celle du groupe contrôle, l'activité métabolique du précuneus gauche est significativement réduite, chez les sujets du groupe Typical [Fig 3] et du groupe Atypical [Fig 4]. Les sujets Typical ont de plus une atteinte dans la région du PCC [Fig 3]. Ces atteintes sont compatibles avec le profil attendu dans la maladie d'Alzheimer⁵ [Fig 1]. A la comparaison des deux groupes de sujets déments entre eux, le métabolisme cérébral est significativement réduit dans la région du précuneus gauche et le cortex temporal latéro-inférieur droit chez les sujets Typical [Fig 5], et dans la région de la TPJ chez les sujets Atypical [Fig 6]. Les analyses statistiques des PET-scanners permettent donc de confirmer l'hypothèse émise à l'analyse visuelle subjective d'une différence significative dans l'atteinte métabolique entre les deux groupes. Cette différence n'apparaît cependant que lorsque les deux groupes de sujets sont comparés l'un à l'autre, et disparaît lorsqu'ils sont comparés au groupe contrôle, ce qui permet de suggérer une différence de degré de l'atteinte plutôt qu'une réelle différence de nature entre le groupe Atypical et le groupe Typical. En termes de réseau fonctionnel, l'hypométabolisme du PCC et du précuneus dans le groupe Typical, en comparaison à la fois aux sujets contrôles et aux sujets Atypical s'apparente à une atteinte du « Midline Core » [Fig 2]. L'hypométabolisme de la TPJ dans le groupe Atypical correspond plutôt au « Dorsal Medial Subsystem » [Fig 2]. Si nous n'avons pas obtenu de relation significative entre le MMSE et le métabolisme cérébral, il est cependant intéressant de noter qu'une tendance se dégage en faveur d'une relation entre ce score et les régions précédemment décrites dans les deux groupes et que par conséquent le MMSE des sujets Atypical semble plutôt dépendre du métabolisme de la TPJ [Fig 8] que du précuneus ou du PCC.

En termes de profil clinique et neuropsychologique, la seule différence significative observée dans notre échantillon concerne les tests de mémoire épisodique, auxquels les sujets du groupe Typical obtiennent des résultats plus déficitaires [Tableau 6].

La maladie d'Alzheimer est connue pour son hétérogénéité sur différents plans :

- Une génétique complexe avec de nombreux gènes de susceptibilité ou de protection à pénétrance incomplète (APOE epsilon 4^{10;11}, APOE epsilon 2¹², SORL1¹³, parmi plus de 20 loci décrits¹⁴)
- L'âge de déclaration, avec les « Early Onset » et les « Late Onset » (avant/après 65 ans). Les « Early Onset » sont également caractérisés par une génétique (gènes APP, PSEN1 et PSEN2¹⁴) et une distribution des lésions particulières (hypométabolisme des zones associatives temporo-pariétales chez les Early Onset, et du cortex hippocampique chez les Late Onset^{15;16})
- L'existence, à côté d'une présentation clinique typique, de plusieurs présentations atypiques (atrophie corticale postérieure, aphasia primaire progressive et forme frontale de la maladie)^{17;18}

Le sous-type que nous décrivons ici, caractérisé par une distribution des régions hypométaboliques au PET-scanner FDG non décrite jusqu'à présent, pourrait donc s'inscrire dans le cadre de la variabilité de la démence d'Alzheimer.

Notre étude comporte certaines limites. La première est la taille limitée de notre population (31 « Atypical » et 25 « Typical »). La deuxième concerne son aspect rétrospectif et la difficulté d'obtenir des données complètes pour l'ensemble des sujets. Cela s'est révélé particulièrement vrai pour les tests neuropsychologiques [Tableau 6]. Dans la pratique clinique, ces tests ne sont proposés qu'à un nombre limité de patients, atteints d'une démence légère ou modérée. Ceci s'illustre par le résultat de notre test ANOVA [Tableau 5 ; Figure 9] montrant que le score MMSE des sujets du groupe « Typical » n'ayant pas passé de test de mémoire épisodique était significativement plus bas que ceux ayant passé un test de mémoire. Il est donc difficile de déterminer si, en termes de profil neuropsychologique, les deux groupes ne diffèrent réellement qu'aux tests de mémoire épisodique ou si le manque de données a rendu difficile l'obtention de résultats significatifs. Enfin, la troisième limite est l'absence de biomarqueurs démontrant une pathologie amyloïde et tau chez nos sujets. Il donc est impossible d'exclure que les sujets « Atypical » soient atteints d'une toute autre pathologie.

Nous considérons ce travail comme une étape préliminaire. Les analyses des PET-scanners ont permis d'établir des cartes typiques de chaque groupe qui seront utilisées pour sélectionner un plus grand nombre de sujets dans la base de données ADNI [Annexe 4] et ainsi étudier des données neuropsychologiques acquises de façon systématisée dans un large échantillon. Dans le cas où le sous-groupe de patients appelé « Atypical » dans ce travail présenterait un profil clinique distinct, la question d'une prise en charge neuropsychologique particulière pourrait se poser.

5. Conclusion

Dans cette étude, nous avons voulu étudier un sous-groupe de sujets (« Atypical ») atteints d'une démence d'Alzheimer probable, dont le métabolisme cérébral au PET-scanner FDG, étudié visuellement par le neurologue, semblait différer du profil classique de la maladie d'Alzheimer. Nous les avons comparés avec un groupe de sujets présentant des PET-scanners plus typiques (groupe « Typical »), ainsi qu'avec un groupe de sujets sains (groupe « Contrôle »). Tous les sujets du groupe « Atypical » et du groupe « Typical » répondent aux critères cliniques d'une démence d'Alzheimer probable, et les deux groupes sont comparables en termes d'âge au moment du PET-scanner, d'âge des premiers symptômes, d'âge au diagnostic et de score MMSE.

Comparés au groupe contrôle, les sujets du groupe Typical présentent une réduction significative de l'activité métabolique dans la région du précuneus gauche, ainsi que dans la région du cortex cingulaire postérieur. Comparés au groupe Atypical, les sujets du groupe Typical ont une réduction significative de l'activité métabolique dans la région du précuneus gauche et dans la région du cortex temporal latéro-inférieur droit. Les sujets du groupe Atypical, comparés au groupe contrôle, présentent également une réduction significative de l'activité métabolique dans la région du précuneus gauche. Comparés au groupe Typical, ils présentent une réduction significative de l'activité métabolique essentiellement dans la région péri-sylvienne à la jonction temporo-pariétale.

Enfin, nous avons également comparés le groupe Atypical et le groupe Typical selon plusieurs critères cliniques et neuropsychologiques. La seule différence significative concerne les tests de mémoire épisodique, auxquels les sujets du groupe Typical obtiennent des résultats significativement plus déficitaires.

6. Note réflexive

1) La situation clinique : Cet item ne s'applique pas à ce travail de recherche

2) Mon implication dans ce travail

Chaque étape de la réalisation de ce travail de recherche a nécessité une implication personnelle. Le Professeur Salmon m'a proposé ce sujet de recherche avec une liste de sujets déjà établie. Mon premier rôle a été de discuter avec lui des différentes variables les plus opportunes à collecter sur le plan clinique, puis de consacrer du temps à explorer chaque dossier médical informatisé à la recherche de ces informations. L'étape suivante a été de ré-organiser ces informations, dont certaines étaient manquantes vu le profil rétrospectif de la récolte des données, afin de les rendre statistiquement utilisables.

Une fois l'étape de récolte des données cliniques terminée, j'ai consacré un mois de stage au Cyclotron afin de pouvoir réaliser les différentes analyses nécessitant l'utilisation de programmes bien particuliers. Grâce à Mme Christine Bastin, neuropsychologue au Cyclotron, j'ai appris à utiliser le programme Statistica afin d'étudier statistiquement les variables cliniques et neuropsychologiques récoltées les mois précédents. Une fois les images des PET-scanners récupérées, j'ai également appris l'utilisation de MatLab et SMP8 qui ont permis le traitement et l'analyse statistique des images. Pendant mon mois de stage au Cyclotron, le Professeur Salmon m'a également invité à passer un après-midi de consultation avec lui au Centre de la Mémoire, ainsi qu'à observer la réalisation de PET-scanners.

Une fois toutes les données traitées, nous avons discuté ensemble (le Professeur Salmon, Mme Bastin et moi-même) de l'analyse des résultats et des conclusions que nous pouvions en retirer.

3) Mes réflexions en matière d'apprentissage

A travers la réalisation de ce TFE, j'ai pu prendre contact avec la réalité de la recherche clinique. L'un des aspects probablement le plus important de celle-ci concerne la patience et la rigueur nécessaires pour réaliser toutes les petites tâches, parfois répétitives ou laborieuses, pour pouvoir aboutir aux résultats sous la forme désirée. Je relève aussi la prudence avec laquelle il faut savoir analyser les résultats positifs, et la gestion d'une certaine forme de déception face à des résultats négatifs. Ces deux attitudes requièrent à mon sens une forme d'humilité et d'honnêteté intellectuelle indispensables.

Sur un plan personnel, je ne peux taire le réel plaisir que j'ai eu à pouvoir m'investir dans un projet de recherche, particulièrement dans le domaine de la neurologie. Les compétences que j'ai pu acquérir en terme de développement d'un projet, d'apprentissage des programmes de traitement statistique ou encore de travail dans une équipe de recherche me seront particulièrement précieuses dans les années à venir.

7. Bibliographie

- (1) Prince M, Bryce R, Albanese E et al., The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.*, 2013, **9(1)**, 63-75
- (2) Tinetti ME, McAvay GJ, Murphy TE et al., Contribution of individual diseases to death in older adults with multiple diseases., *J Am Geriatr Soc.*, 2012, **60(8)**, 1448-56.
- (3) Herholz K., Salmon E., Perani D. et al., Discrimination between Alzheimer Dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET, *Neuroimage*, 2002, **17**, 302-316
- (4) Andrews-Hanna J., Smallwood J. and Nathan Spreng R., The default network and self-generated thought : component processes, dynamic control and clinical relevance, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2014, **1316**, 29-52
- (5) Grothe M. and Teipel S., Spatial patterns of atrophy, hypometabolism, and amyloid deposition in Alzheimer's disease correspond to dissociable functional brain networks, *Human Brain Mapping*, 2016, **37**, 35-53
- (6) Andrews-Hanna J., Reidler J., Sepulcre J. et al., Functional-anatomical fractionation of the Brain's Defaults Network, *Neuron.*, 2010, **65(4)**, 550-562
- (7) Andrews-Hanna J, Saxe R. and Yarkoni T., Contributions of episodic retrieval and mentalizing to autobiographical thought : Evidence from functional neuroimaging, resting-state connectivity, and fMRI meta-analyses, *Neuroimage*, 2014, **91**, 324-335
- (8) McKhann G., Knopman D., Chertkow H. et al., The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement.*, 2011, **7(3)**, 263-269
- (9) Sharma N., Singh AN., Exploring biomarkers for Alzheimer's disease, *J.Clin.Diagn.Res.*, 2016, **10(7)**, 1 - 6
- (10) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al., Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families, *Science*, 1993, **261**, 921-923
- (11) Polvikoski T., Sulkava R., Haltia M. et al., Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein, *N Engl J Med*, 1995, **333**, 1242-1247
- (12) Corder EH, Saunders AM, Risch NJ et al., Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease, *Nat Genet.*, 1994, **7**, 180-184
- (13) Louwersheimer E., Cohn-Hokke P., Pijnenburg Y., Rare genetic variant in SORL1 may increase penetrance of Alzheimer's disease in a family with several generations of APOE-epsilon4 homozygosity, *J Alzheimers Dis.*, 2016, En attente de publication
- (14) Giri M., Zhang M., Lü Y., Genes associated with Alzheimer's disease : an overview and current status, *Clin Interv Aging*, 2016, **11**, 665-681
- (15) Frisoni G., Testa C., Sabattoli F. et al., Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease : voxel based morphometric study, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, **76**, 112-114
- (16) Kim E., Cho S., Jeong Y., Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease : an SPM analysis of 120 patients, *Brain*, 2005, **128**, 1790-1801
- (17) Galton C., Patterson K., Xuereb J. et al., Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease : a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases, *Brain*, 2000, **123**, 484-498
- (18) Alladi S., Xuereb J., Bak T. et al, Focal cortical presentations of Alzheimer's disease, *Brain*, 2007, **130**, 2636-2645

FIGURES et TABLEAUX

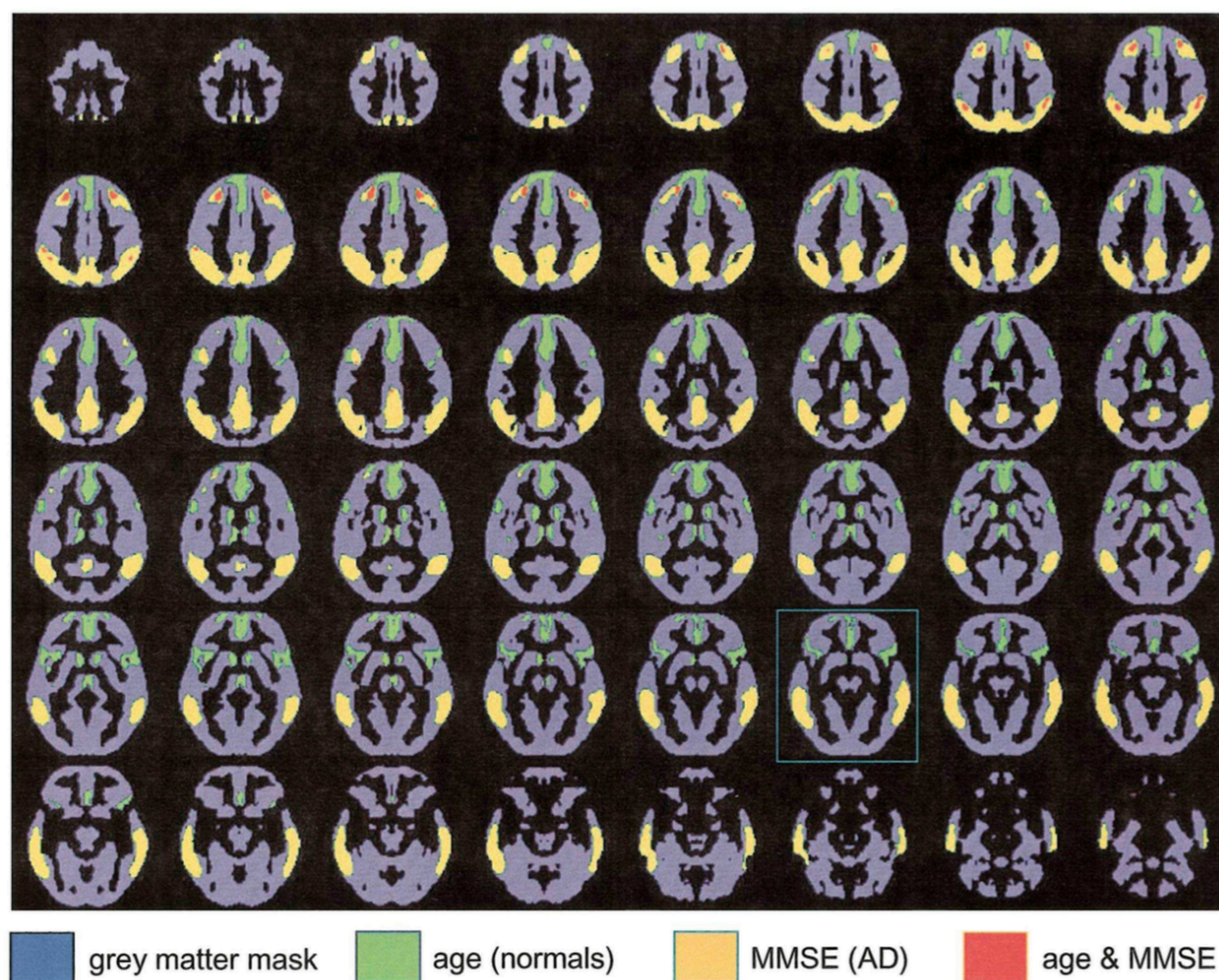


FIG 1 selon Herholz K., Salmon E., Perani D. et al. [5] : Un groupe de 110 sujets contrôles a été comparé à un groupe de 395 sujets répondant aux critères de Démence d'Alzheimer probable. Tous les sujets atteints de démence ont passé un MMSE permettant d'évaluer la sévérité de la maladie. Les PET-Scanners ont été acquis dans les deux groupes dans huit centres différents, les yeux fermés mais sans bouchon d'oreille après injection de 18FDG. L'influence de l'âge et du MMSE ont été étudié par des analyses de régression.

Les régions marquées en vert représentent les zones présentant une diminution signification de la capture du 18FDG liée à l'âge, en orange la diminution de capture du 18FDG liée à la sévérité de la démence d'Alzheimer (évaluée par le MMSE) et en rouge les régions dépendant à la fois de l'âge et du MMSE. Les régions significativement hypométaboliques dans la maladie d'Alzheimer correspondent au précuneus, au cortex associatif temporo-pariétal, au cortex associatif frontal et au cortex cingulaire postérieur (PCC). Il y a peu de chevauchement entre les atteintes liées à l'âge et celles liées à une démence d'Alzheimer.

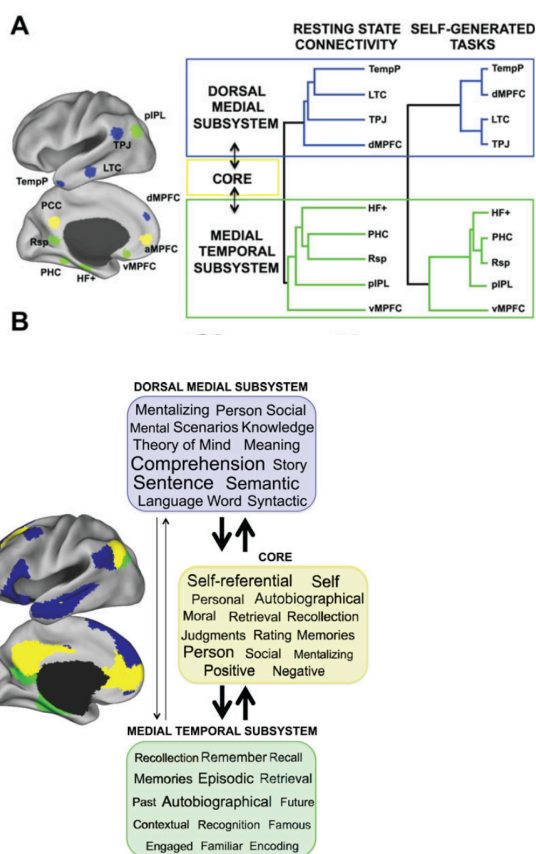


FIG.2 selon Andrews-Hanna J., Smallwood J. et Nathan Spreng R [7] : Représentation schématique du Default Mode Network du point de vue anatomique (A) et fonctionnel (B)

Le Default Mode Network (DMN) peut être divisé en deux sous-systèmes articulés autour d'un sous-système central (« core »).

Le premier sous-système est le « Dorsal Medial Subsystem » (en bleu) qui comprend notamment comme structure anatomique la jonction temporo-pariétale (TPJ), le cortex temporal latéral (LTC) et le cortex préfrontal dorsomédian (dMPFC). Ce sous-système est impliqué dans le « mentalizing », c'est-à-dire l'ensemble des processus cognitifs qui permettent la réflexion sur les états mentaux d'autrui (théorie de l'esprit/« theory of mind ») ou de soi-même.

Le deuxième sous-système est le « Medial Temporal Subsystem » (en vert) qui comprend notamment la formation hippocampique (HF), le cortex parahippocampique (PHC) et le cortex préfrontal ventromédian (vMPFC). Ce sous-système est schématiquement impliqué dans la construction de scène imaginaire à partir d'éléments de la mémoire épisodique et autobiographique. C'est le principal réseau atteint dans la maladie d'Alzheimer en termes d'atrophie, d'hypométabolisme et de dépôts amyloïdes.

Ces deux systèmes fonctionnent autour d'un « Core » (en jaune), essentiellement constitué du cortex cingulaire postérieur (PCC) et du cortex préfrontal antéromédian (aMPFC). Ce sous-système intervient dans la représentation du soi, notamment au point de vue émotionnel (« Affective self »).

	ATYPICAL	TYPICAL
Nombre de sujet	31	25
Hommes / Femmes	18 / 13	14 / 11
Age (Moyenne +/- Ecart-Type)	79 (+/- 7)	78 (+/-8)
Tableau 1 : Répartition et comparaison des deux groupes étudiés en termes de sexe et d'âge.		

Données générales	Imagerie	Données cliniques	Tests neuropsychologiques	Autres données
Date de naissance	Codage de l'analyse visuelle du scanner cérébral low-dose ou de l'IRM (Zones d'atrophie, Présence de leucopathie, ...)	Date du dernier examen clinique	Test de mémoire épisodique (Test de Buschke*, CVLT*, Test RI/RL*) (Déficiente / Non déficiente)	Score d'autonomie intégrant le score de Lawton* et le score de Katz* ainsi qu'une appréciation clinique subjective (0 = Dépendant 1 = Partiellement dépendant 2 = Autonome)
Âge au moment du PET-Scanner (en années)	Codage atrophie hippocampique (0 = Absente 1 = Modérée 2 = Sévère)	Âge lors des premières plaintes / premiers symptômes (en années)	Test des portes de Baddeley* (Déficiente / Non déficiente)	BPSD intégrant le score GDS* et le score NPI* (0 = Nul 1 = Modéré 2 = Majeur)
Date du PET-Scanner		Types de premiers symptômes	Empan endroit* (Déficiente / Non déficiente)	Score MMSE* (Score sur 30)
Genre (Homme/Femme)		Âge au diagnostic (en années)	Empan envers* (Déficiente / Non déficiente)	
Nombre d'années d'études (en années)		Diagnostic posé	Trail Marking Test A et B* (Déficiente / Non déficiente)	
Profession		Présence de trouble du jugement	Fluences phonémiques* (Déficiente / Non déficiente)	
Niveau de profession (Selon les critères du CITP-08)		Antécédents familiaux (Non / Oui) avec précision du lien de parenté et du diagnostic	Fluences sémantiques* (Déficiente / Non déficiente)	
Taille (cm)		Facteurs de risque cardio-vasculaires	Copie de figure* (Déficiente / Non déficiente)	
Poids (Kg)		Tabagisme (Non / Oui)		
BMI (kg/m ²)		Diabète (Non / Oui)		
		MHIS* (Score sur 12)		
		Liste des médicaments		
		Consommation de benzodiazépines (Non / Oui)		

Tableau 2 : Données récoltées rétrospectivement dans les dossiers médicaux des patients. Ces données peuvent être classées en cinq grands groupes : Données générales, Imagerie, Données cliniques, Tests neuropsychologiques et Autres données. En italique et entre parenthèses, la façon dont ont été codées les données
 BMI = Body mass index ; IRM = Imagerie par résonance magnétique ; MHIS = Modified Hachinski ischemic scale ; CVLT* = California verbal learning test ; Test RI/RL* : Test du rappel libre/rappel indicé ; BPSD* = Behavioural and Psychological symptoms of dementia ; GDS* = Geriatric depression scale ; NPI* = Inventaire neuropsychiatrique ; MMSE = mini-mental state examination
 * : Voir Annexe 3 pour le détail des différents tests

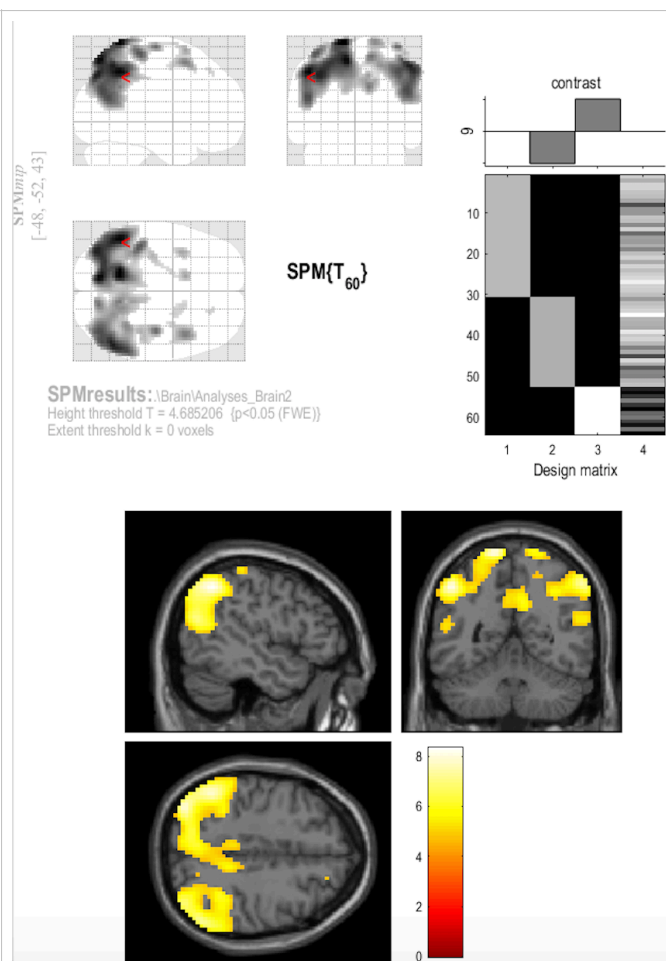


Fig 3. Régions cérébrales présentant une réduction significative du métabolisme chez le groupe Typical (colonne 2 de la matrice) comparé au groupe Contrôle (colonne 3 de la matrice), en utilisant l'âge comme variable de nuisance (colonne 4 de la matrice). En haut à gauche, les coupes PET-scanner avec les régions les plus hypométaboliques représentées dans un dégradé de gris-noir. En bas une reconstitution de ces régions sur une image IRM standard, avec les régions les plus hypométaboliques représentées dans un dégradé de jaune-rouge.

On remarque une atteinte préférentielle de la zone du précuneus bilatéralement, ainsi qu'une atteinte dans la région du cortex cingulaire postérieur (Tableau 3, ligne 1).

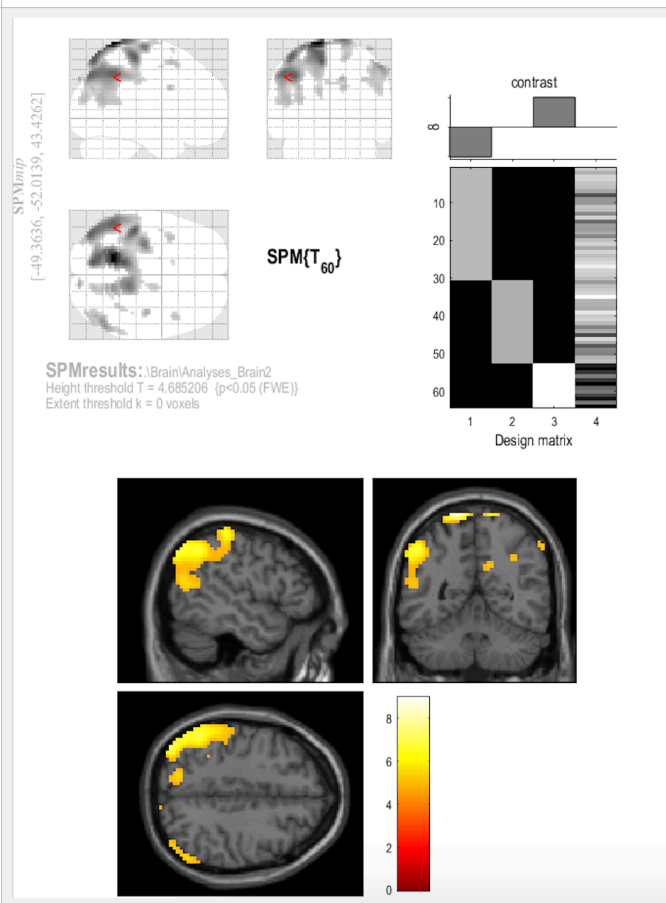


Fig 4. Régions cérébrales présentant une réduction significative du métabolisme chez le groupe Atypical (colonne 1 de la matrice) comparé au groupe Contrôle (colonne 3 de la matrice), en utilisant l'âge comme variable de nuisance (colonne 4 de la matrice). L'atteinte hypométabolique prédomine dans la région du précuneus gauche (Tableau 3, ligne 2).

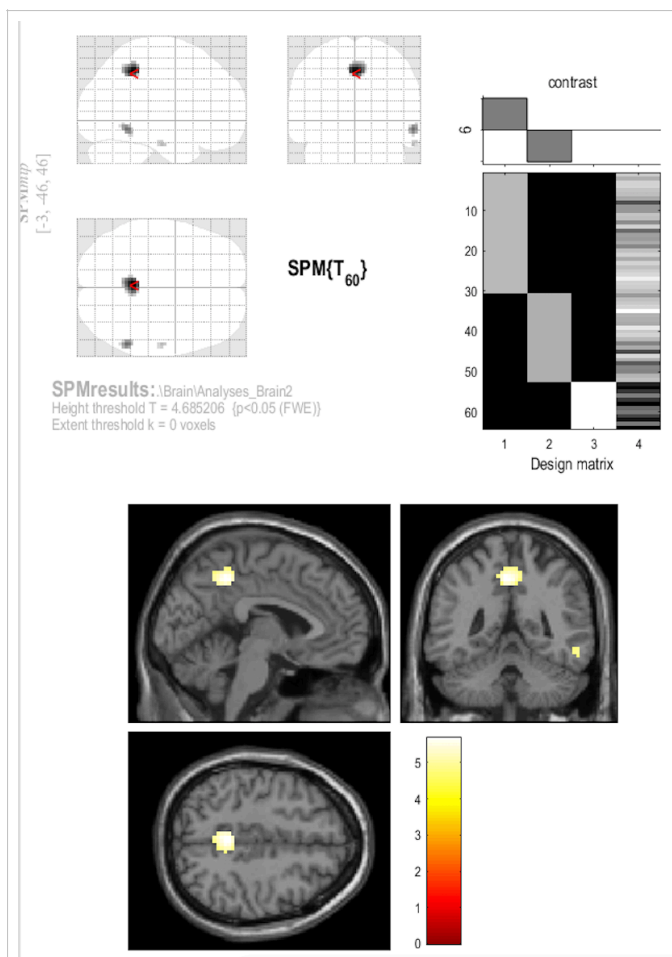


Fig 5. Régions cérébrales présentant une réduction significative du métabolisme chez le groupe Typical (colonne 2 de la matrice) comparé au groupe Atypical (colonne 1 de la matrice), en utilisant l'âge comme variable de nuisance (colonne 4 de la matrice). L'atteinte hypométabolique prédomine dans la région du précuneus gauche, à la bordure du cortex cingulaire postérieur gauche (PCC), ainsi que dans le cortex temporal latéro-inférieur droit (Tableau 3, ligne 3).

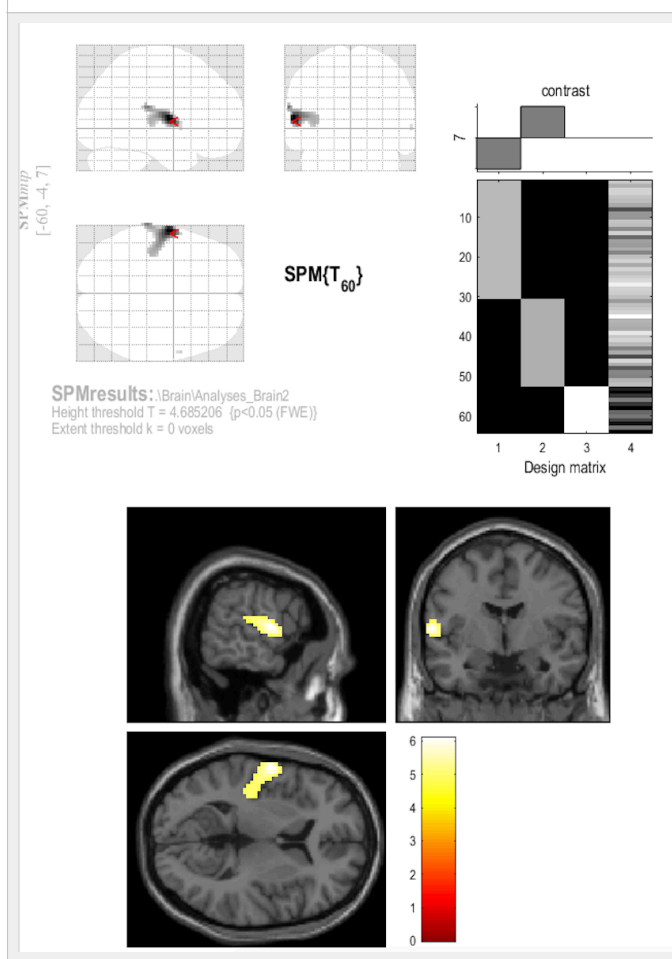


Fig 6. Régions cérébrales présentant une réduction significative du métabolisme chez le groupe Atypical (colonne 1 de la matrice) comparé au groupe Typical (colonne 2 de la matrice), en utilisant l'âge comme co-variable (colonne 4 de la matrice). L'atteinte hypométabolique prédomine dans la région péri-sylvienne à la jonction temporo-pariétale gauche (TPJ) (Tableau 3, ligne 4).

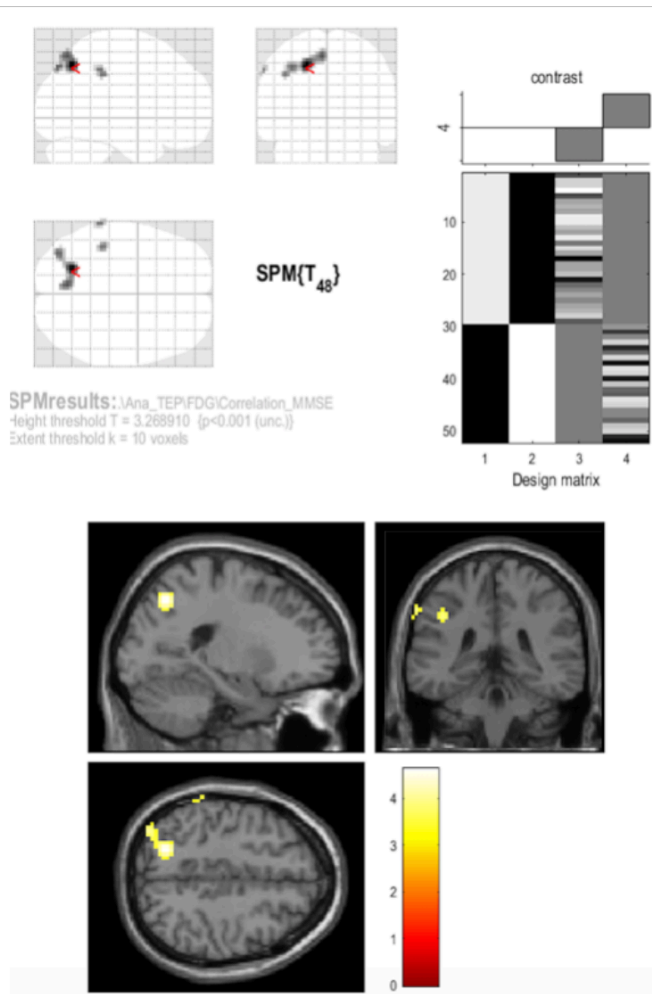


Fig 7. Régions cérébrales présentant une diminution du métabolisme en relation avec la diminution du score MMSE chez les patients typiques. La région correspond au précuneus gauche. Si cette diminution n'est pas significative au seuil statistique déterminé (Tableau 3, ligne 5), il est cependant intéressant de noter que la région concernée s'apparente à la région présentant un hypométabolisme significativement plus important comparé au groupe Atypical (Fig 3).

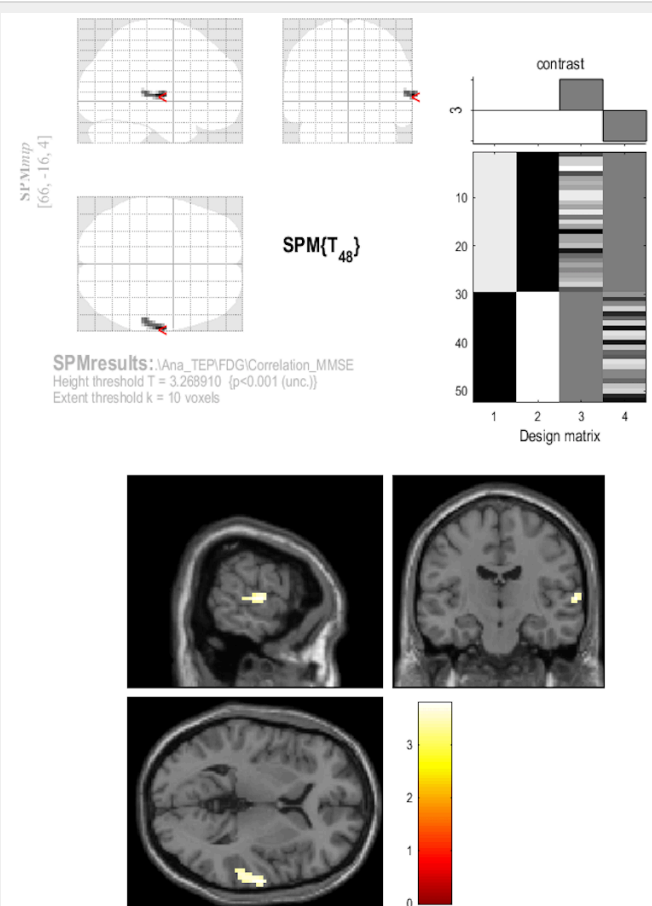


Fig 8. Région cérébrales présentant une diminution du métabolisme en relation avec la diminution du score MMSE chez les patients typiques. La région correspond au cortex temporal supérieur dans la région péri-sylvienne. Si cette diminution n'est pas significative au seuil statistique déterminé (Tableau 3, ligne 6), il est cependant intéressant de noter que la région concernée s'apparente à la région présentant un hypométabolisme significativement plus important comparé au groupe Typical (Fig 4).

	Analyse	Région	x	y	z	Taille du cluster	p FWE-corrected
1	Typical VS Contrôle	Précuneus gauche	-15	-55	73	4141	< 0,05
2	Atypical VS Contrôle	Précuneus gauche	-15	-55	76	1601	< 0,05
3	Typical VS Atypical	Précuneus gauche	-3	-46	46	104	< 0,05
		Cortex temporal latéro-inférieur droit	57	-52	-11	30	< 0,05
4	Atypical VS Typical	TPJ gauche	-60	-4	7	229	< 0,05
5	Typical VS Atypical (MMSE)	Précuneus gauche	-21	-64	46	161	0,79
6	Atypical VS Typical (MMSE)	Cortex temporal supérieur droit	66	-16	4	46	0,43

Tableau 3. Coordonnées MNI des régions mises en évidence en comparant les différents groupes en termes de métabolisme cérébral étudié au PET-scanner FDG.

Ligne 1 et Ligne 2 : Les deux groupes sont comparés chacun au groupe contrôle. On constate que dans les deux groupes on retrouve un hypométabolisme significatif dans la région du précuneus, atteinte classique de la maladie d'Alzheimer. Comparé au groupe contrôle, les deux groupes de sujets étudiés ne sont pas distinguables

Ligne 3 : Deux régions sont significativement plus hypométaboliques dans le groupe Typical comparé au groupe Atypical, le précuneus gauche et le cortex temporal latéro-inférieur droit.

Ligne 4 : La région significativement plus hypométabolique dans le groupe Atypical comparé au groupe Typical correspond à la jonction temporo-pariétale (TPJ) gauche.

Ligne 5 et 6 : Le métabolisme cérébral des deux groupes a été comparé en utilisant le MMSE comme co-variable. Aucune relation statistiquement significative n'a été retrouvée. Cependant, on peut noter que la région plus hypométabolique en relation avec le MMSE chez le groupe Typical (*ligne 5*) correspond à nouveau au précuneus gauche, et que la région la plus hypométabolique en relation avec le MMSE chez le groupe Atypical correspond à une région proche de la TPJ droite (*ligne 6*).

Résultats test t

Groupe 1 : « Atypical »

Groupe 2 : « Typical »

	Moyenne Atypical (+/- Ecart-type)	Moyenne Typical (+/- Ecart-Type)	N Atypical	N Typical	Valeur t	Degré de liberté	p - value
Âge au PET-scanner (années)	78,9 (+/-6,7)	78,3 (+/-8)	30	25	0,29	53	0,77
Âge premiers symptômes (années)	76,4 (+/-6,9)	75,3 (+/-8,4)	25	25	0,49	48	0,62
Âge au diagnostic (années)	78,7 (+/-6,4)	77,4 (+/-8,2)	30	25	0,62	53	0,54
MHIS	1,33 (+/-1,75)	1,58 (+/-1,56)	30	24	-0,58	52	0,59
MMSE	23,04 (+/-4,18)	20,9 (+/-4,55)	26	21	1,67	45	0,1

Tableau 4. Résultats des tests t visant à étudier l'homogénéité du groupe « Atypical » et du groupe « Typical » selon les variables d'âge au PET-Scanner, d'âge des premiers symptômes, d'âges au diagnostic, de score MHIS et de score MMSE. Les données recueillies montrent qu'il n'y a pas de différence significative au niveau de l'âge au PET-scanner ($t_{(53)} = 0,29$; $p > 0,05$), de l'âge au moment des premiers symptômes ($t_{(48)} = 0,49$; $p > 0,05$), de l'âge au diagnostic ($t_{(53)} = 0,62$; $p > 0,05$), du score MHIS ($t_{(52)} = -0,58$; $p > 0,05$) ou du score MMSE ($t_{(45)} = 1,67$; $p > 0,05$) entre le groupe « Atypical » et le groupe « Typical »

Résultats test ANOVA
Présence test de mémoire (Groupe)

	Moyenne Atypical avec test mémoire (+/- Ecart- type)	Moyenne Atypical sans test mémoire (+/- Ecart- type)	Moyenne Typical avec test mémoire (+/- Ecart- type)	Moyenne Typical sans test mémoire (+/- Ecart- type)	Valeur F	Degré de liberté	p - value
Âge au PET- scanner (années)	80 (+/-7,37)	77,8 (+/-6,03)	76,4 (+/-9,24)	81,2 (+/-4,98)	1,65	2	0,2
Âge premiers symptômes (années)	77,23 (+/-7,34)	75,5 (+/-6,59)	73,8 (+/-10,23)	77,6 (+/-3,86)	0,89	2	0,42
Âge au diagnostic (années)	78,93 (+/-7,3)	78,4 (+/-5,7)	75,73 (+/-9,5)	80 (+/-5,1)	1,05	2	0,36
MMSE	22,98 (+/-2,71)	21,64 (+/-4,78)	24,08 (+/-4,25)	18,1 (+/-2,88)	10,67	2	0,00013

Tableau 5. Résultats du test ANOVA étudiant l'homogénéité du sous-groupe « Patient Atypical ayant passé un test de mémoire épisodique » et du sous-groupe « Patient Typical ayant passé un test de mémoire épisodique ». Les données analysées par un test ANOVA montrent que la présence ou l'absence de test de mémoire épisodique n'est pas influencé par l'âge au PET-scanner, l'âge des premières plaintes ou l'âge au diagnostic. On note cependant une influence de la présence ou l'absence de test de mémoire sur le score MMSE ($F_{(2)} : 10,67 ; p < 0,05$)

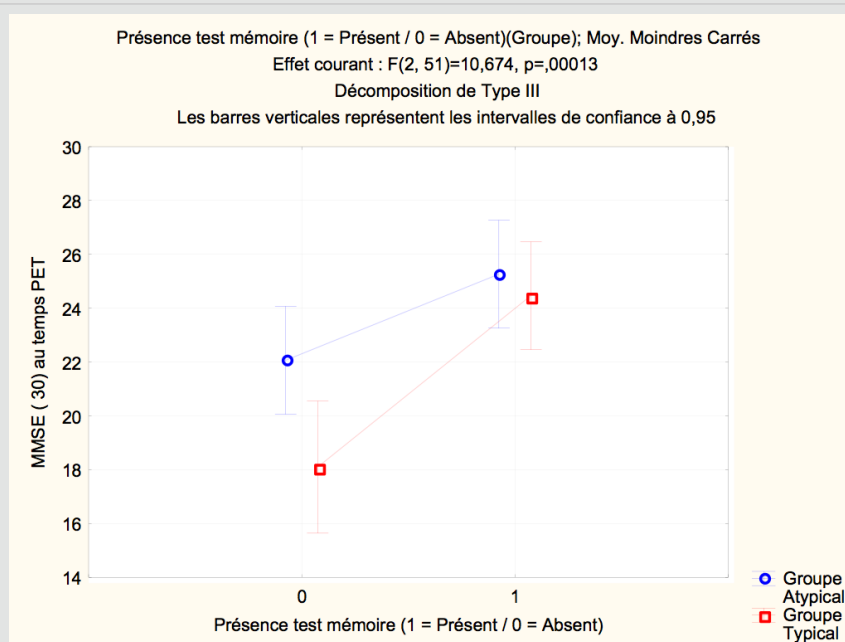


Fig 9 Illustration de l'effet de la présence ou l'absence de test de mémoire sur le score MMSE, dans le groupe Atypical (ligne bleue) et le groupe Typical). On remarque que le score MMSE est significativement plus bas chez les patients n'ayant pas passé de test de mémoire dans le groupe Typical.

Résultats test Chi ²				
	N Atypical	N Typical	Chi ² (Degré liberté = 1)	p - value
Genre (H/F)	30 (17/13)	25 (14/11)	0	0,96
Tabagisme (Oui/Non)	30 (4/26)	25 (0/25)	3,59	0,058
Diabète (Oui/Non)	30 (3/27)	22 (1/21)	0,53	0,47
Usage de benzodiazépine (Oui/Non)	30 (11/19)	25 (5/20)	1,84	0,18
Test mémoire épisodique (Non déficitaire/Déficitaire)	15 (8/7)	15 (2/13)	5,4	0,02
Portes de Baddeley (Non déficitaire/Déficitaire)	6 (6/0)	8 (7/1)	0,81	0,37
Empan endroit (Non déficitaire/Déficitaire)	11 (11/0)	13 (12/1)	0,88	0,35
Empan envers (Non déficitaire/Déficitaire)	11 (9/2)	15 (15/0)	2,95	0,087
TMT-A (Non déficitaire/Déficitaire)	15 (13/2)	14 (14/0)	2	0,16
TMT-B (Non déficitaire/Déficitaire)	12 (6/6)	11 (9/2)	2,56	0,11
Fluence phonémique (Non déficitaire/Déficitaire)	13 (10/3)	10 (7/3)	0,14	0,71
Fluence sémantique (Non déficitaire/Déficitaire)	14 (8/6)	10 (5/5)	0,12	0,73
Tableau 6. Résultats des tests Chi ² recherchant des différences significatives entre le groupe « Atypical » et « Typical » pour les variables de Genre, de Tabagisme, d'Usage de benzodiazépines et pour les résultats aux tests neuropsychologiques. Le test de montre Chi ² que les résultats aux tests de mémoire épisodique sont liés à l'appartenance au groupe Atypical ou Typical (Chi ² (1) = 5,4 ; p<0,05). Les tests de Chi ² ne montrent aucun résultat significatif concernant les autres variables.				

Résultats tests U de Mann-Whitney par variable de Groupe (Atypical/Typical)				
Mettre le détail	N Atypical	N Typical	Valeur U	p - value
Atrophie hippocampique	30	25	348	0,62
Score d'autonomie	29	25	332,5	0,61
BPSD	30	25	353	0,7
Tableau 7. Résultats des tests U de Mann-Whitney étudiant les relations entre l'appartenance au groupe « Atypical » et « Typical » et les scores d'Atrophie hippocampique, d'Autonomie et le BPSD. Les tests n'ont montré aucune relation significative.				

ANNEXES

ANNEXE 1 : CRITERES DIAGNOSTICS DE DEMENCE ET DE MALADIE D'ALZHEIMER PROBABLE ⁸

Une démence peut être diagnostiquée en présence de symptômes cognitifs ou neuropsychiatriques qui :

- interfèrent avec le fonctionnement habituel du patient dans sa vie quotidienne
- représentent un déclin cognitif comparativement à un niveau de fonctionnement antérieur
- ne peuvent pas être expliqués par un syndrome confusionnel aigu ou une pathologie psychiatrique
- ont été diagnostiqués par l'association d'une anamnèse, d'une hétéro-anamnèse et une évaluation objective (MMSE ou test neuropsychologique)
- impliquent au minimum deux des domaines suivants :
 - la capacité d'acquérir et de retenir des nouvelles informations (questions répétitives, oublis de rendez-vous,...)
 - la capacité de réaliser des tâches complexes (gestion des finances, planifier des activités, ...)
 - les capacités visuospatiales (incapacités de reconnaître des visages ou des objets connus, difficulté d'habillage,...)
 - le langage (hésitations, erreurs d'écriture ou d'orthographe,...)
 - la personnalité, le comportement (labilité émotionnelle, agitation, perte motivation, apathie, TOC, désinhibition sociale,...)

Lorsque ces critères généraux de démence sont satisfaits, un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable peut être posé cliniquement selon les critères suivants :

con

- Début insidieux (évolution sur plusieurs mois voire plusieurs années)
- Histoire claire de dégradation cognitive, établie par des observations objectives ou par hétéro - anamnèse
- Les déficits cognitifs initiaux sont clairs et peuvent être classés dans l'une des catégories suivantes :
 - La présentation amnésique qui est la porte d'entrée la plus commune dans la démence d'Alzheimer et qui se manifeste par des difficultés à apprendre et se souvenir de nouvelles informations
 - Les présentations non amnésiques qui incluent : les troubles du langage (notamment des difficultés à trouver les mots), les troubles visuospatiaux (agnosie visuelle, prosopagnosie, alexie) et les troubles exécutifs (résolution de problème, troubles du raisonnement,...)
- Absence de maladie cérébrovasculaire, de caractéristiques spécifiques d'une autre démence (à corps de Lewy, frontotemporale,...), d'une autre pathologie neurologique active et de médicaments interférant avec les capacités cognitives.

ANNEXE 2 : BIOMARQUEURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER
classés selon le processus physiopathologiques sous-jacents

Dépôt β - Amyloïdes	Dégénérescence neuronale et l'accumulation de protéine tau
<ul style="list-style-type: none"> - Taux abaissés d'Amyloïde β42 dans le liquide céphalo-rachidien - PET-Scanner cérébral amyloïde positif 	<ul style="list-style-type: none"> - Taux élevés de protéine tau et tau-phosphorylée dans le LCR - Hypométabolisme au 18FDG - PET scanner cérébral dans le cortex temporo-pariétal notamment. D'autres régions classiquement hypométaboliques sont le précuneus, le cortex associatif frontal et le cortex cingulaire postérieur³ - Atrophie corticale des régions temporo-pariétale et temporale médiane - PET-scanner avec traceurs de protéines tau

ANNEXE 3 : TESTS et SCORE

Nom complet	Détail	Fonction(s) explorées
MMSE (Mini Mental State Examination)	Test réalisé chez toute personne présentant des plaintes cognitives et mnésiques. Il comporte une brève série de questions et de tâches simples permettant d'évaluer globalement et rapidement le niveau cognitif d'un sujet. Le score maximal est de 30/30 et les normes varient en fonction de l'âge et du niveau de scolarité. Un MMSE <24 marque une démence.	<ul style="list-style-type: none"> • Orientation spatio - temporelle • Apprentissage • Attention • Calcul • Rappel libre • Langage • Praxies constructives
MHIS (Modified Hachinski Ischemic Scale)	Score clinique allant de 0 à 12 qui permet d'évaluer, chez un sujet dément, la probabilité d'une origine vasculaire à la démence par rapport à une origine neurodégénérative. Le score explore à la fois certains facteurs de risque cardio-vasculaires et certains signes et symptômes cliniques typiques d'une atteinte neurovasculaire (début brutal, focalisation, progression marche d'escalier, ...).	Probabilité de l'origine neuro-vasculaire d'une démence.

Test de Buschke	Le test consiste à faire apprendre au sujet 15 mots provenant de catégorie sémantique différente. Il est ensuite demandé au sujet de répéter la liste de mots après distraction selon deux modalités - Rappel libre : le sujet doit spontanément répéter la liste complète en 10 essais. A chaque essai, les mots oubliés lui sont rappelés - Rappel en reconnaissance : le sujet doit reconnaître le mot oublié parmi quatre mots.	Mémoire épisodique (verbale)
CVLT (California Verbal Learning Test)	Test comparable au test de Buschke, avec apprentissage d'une liste de 16 mots appartenant à 4 catégories sémantiques, puis d'une deuxième liste servant de distracteur. Il est demandé au sujet de se rappeler des mots de la première liste, en rappel libre et indicé avant et après l'apprentissage de la deuxième liste.	Mémoire épisodique (verbale)
Test RL/RI 16 (Test du rappel libre/rappel indicé)	Apprentissage de 16 mots de 16 catégories différentes, avec une phase de rappel indicé immédiat, plusieurs essais de rappels libres et indicés différés, et une phase de reconnaissance.	Mémoire épisodique (verbale)
Test des portes de Baddeley	Une série de 12 photos de portes est présentée au sujet. Il doit ensuite reconnaître chacune des portes présentées avec trois distracteurs.	Mémoire épisodique (visuo-spatiale)
Empan endroit/envers	Le sujet doit répéter une série de chiffres dans l'ordre énoncé puis dans le sens inverse.	Mémoire de travail
Trail marking test A et B	A : Le sujet doit relier des chiffres dans un ordre croissant. B : Le sujet doit relier des chiffres et des lettres dans un ordre croissant en alternant les séries (1-A-2-B-3-...).	Fonctions exécutives
Fluences phonémiques	Le sujet doit générer le plus de mots possible commençant par une lettre imposée.	Mémoire sémantique Fonctions exécutives
Fluences sémantiques	Le sujet doit générer le plus de mots possible appartenant à une catégorie sémantique imposée.	Mémoire sémantique Fonctions exécutives
Copie de figure de Rey	Le sujet doit reproduire une figure complexe intégrant dix-huit éléments graphiques. La figure est ensuite retirée, le sujet doit la reproduire de façon libre, avec ou sans délai (rappel immédiat / rappel différé). Le sujet peut aussi reconnaître les éléments qui composaient la figure parmi une sélection de forme semblable (reconnaissance).	Mémoire épisodique (visuelle) Capacités visuo-constructives

Score de Lawton	Liste d'activités complexes instrumentales de la vie quotidienne (téléphone, cuisine, transport, finances, ...). Chaque item est évalué sur échelle allant de l'autonomie complète et à la dépendance complète.	Autonomie
Score de Katz	Liste d'activités de base de la vie quotidienne (se laver, s'habiller, manger,...). Chaque item est évalué sur une échelle de 1 à 4 allant de l'autonomie complète à la dépendance complète.	Autonomie
Score GDS (Geriatric Depression Scale)	Liste de questions reprenant les manifestations générales des troubles dépressifs. Chaque question est répondue par oui ou non et est codée 0 ou 1. Un score > 20 marque une dépression sévère.	Troubles dépressifs chez le patient gériatrique
Score NPI (NeuroPsychiatric Inventory)	Liste de questions posées à une personne proche du sujet ou à une personne de l'équipe soignante. Les items se rapportent à des symptômes neuropsychiatriques (hallucinations, agitation, déshinhibition, apathie, ...). Chaque item reçoit un score de fréquence, un score de gravité et un score de retentissement.	Troubles de comportement chez le patient dément

Sources :

Alzheimer's society, <https://www.alzheimers.org.uk>, consulté le 7/12/16

Alzheimer's association, http://www.alz.org/professionals_and_researchers_13517.asp, consulté 7/12/16

Réseau québécois de recherche sur le vieillissement, <http://www.rqrv.com>, consulté le 7/12/16

Amieva H, Andrieu S., Berr C., Maladie d'Alzheimer Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux, INSERM (institut national de la santé et de la recherche médical), 2007, <http://www.ipubli.inserm.fr>, consulté 7/12/16

Centre mémoire de ressource et de recherche de Nice, <https://www.cmrr-nice.fr>, consulté le 7/12/16

Meulemans T. et Seron X., L'examen neuropsychologique dans le cadre de l'expertise médico-légale, Editions Mardaga 2004

Société belge de gériatrie et de gériatrie, www.geriatrie.be, consulté le 7/12/16

ANNEXE 4 : ADNI

ADNI ou Alzheimer's disease neuroimaging initiative est un projet initié en 2003 aux USA dont le but est de regrouper un maximum d'informations concernant l'imagerie cérébrale et les résultats aux tests neuropsychologiques de patients Alzheimer. Le projet regroupe 50 sites répartis aux USA et au Canada, et a été réalisé en trois phases de récolte d'informations (ADNI, ADNI go et ADNI 2), dont la troisième est toujours en cours. A ce cours, plus de 2000 sujets ont été recrutés, incluant des sujets contrôles, des sujets MCI (Mild Cognitive Impairment) et des Alzheimer légers. Tous les sujets suivent un protocole standardisé avec un bilan neuropsychologique complet, un IRM cérébral, un PET-scanner au 18FDG, ainsi qu'un PET-scanner amyloïde pour certains. Toutes ces données sont anonymisées et accessibles à des fins de recherche scientifique.

Source : ADNI, <http://adni.loni.usc.edu>, consulté le 26/12/2016